PRÜFUNG EINES JODOPHOR-PRÄPARATES ZUR PRÄOPERATIVEN HAUTDESINFEKTION BEI GEBURTSHILFLICHEN UND GYNÄKOLOGISCHEN OPERATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

EDIT SCHANBACHER

aus

TÖRÖKBALINT

BONN 1976

PRÜFUNG EINES JODOPHOR-PRÄPARATES ZUR PRÄOPERATIVEN HAUTDESINFEKTION BEI GEBURTSHILFLICHEN UND GYNÄKOLOGISCHEN OPERATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

EDIT SCHANBACHER

aus

TÖRÖKBALINT

BONN 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. K. Botzenhart

2. Gutachter: Prof. Dr. G. Veltman

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. med. E. Thofern

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Meinen Eltern

2.3.	Toxizität	28
2.3.1.	Im Tierversuch	28
2.3.1.1.	Orale Toxizität	28
2.3.1.2.	Perkutane Toxizität	29
2.3.2.	Versuche am Menschen	31
2.3.2.1.	Auf intakter Haut	31
2.3.2.2.	Auf verletzter Haut	32
2.3.2.3.	Auf Schleimhaut	33
2.3.3.	Klinische Erfahrungen	33
3.	Eigene Versuche	37
3.1.	Methoden	37
3.1.1.	Entnahme von Hautproben während der Operation	37
3.1.2.	Kontaktkulturen	44
3.2.	Ergebnisse	47
3.2.1.	Entnahme von Hautproben	47
3.2.2.	Kontaktkulturen	57
3.2.3.	Ergänzende Versuche	62
3.2.3.1.	Epikutantest	62
3.2.3.2.	Testung auf bakterizide Wirkung des Natriumthiosulfat	63
3.2.3.3.	Bestimmung des Jodgehaltes in der PVP-J-Lösung	65

4. Diskussion 66

4.1. OP-Versuche 66

4.2. Kontaktkulturen 67

4.3. Allergisierung 68

4.4. Anwendungsbereiche für PVP-J 69

5. Zusammenfassung 72

6. Literaturverzeichnis 73

1. Einleitung

1.1. Bedeutung und Anforderungen der präoperativen Desinfektion.

Durch die präoperative Hautdesinfektion soll die Haut so weit entkeimt werden, daß durch die Operation keine Keime von der Hautoberfläche in die Tiefe gelangen und dort eine Infektion auslösen können. Die Keimverschleppung von der Haut in tiefere Bereiche kann durch den Schnitt mit dem Skalpell, während der Operation und beim Zunähen der Wundränder vom Schnittrand aus erfolgen.

Um das zu verhindern, werden folgende Anforderungen an ein Desinfektionsmittel gerichtet:

a) Schnelles Abtöten, nicht nur Inaktivieren der oberflächlichen und tiefliegenden Keime.

   Die Keime in den tieferen Epithelschichten werden am besten durch fettlösende Mittel erreicht, die eine niedrige Oberflächenspannung haben. Diese Eigenschaften sind in alkoholischen Präparaten vereinigt. Durch Zusatzstoffe kann die Sicherheit der Wirkung erhöht werden, wie das z. B. bei Merfen, Jodtinktur und Dibromol der Fall ist.

   Eine Sporozidie wird nach den "Richtlinien zur Prüfung chemischer Desinfektionsmittel" (2) nicht gefordert.

b) Gute Hautverträglichkeit

c) Anhaltende Wirksamkeit während der Operation

Bei Operationen, die eine Desinfektion der Schleimhäute erfordern, haben alkoholische Präparate den Nachteil, daß sie eine starke schmerzhafte Reizung auf die Schleimhaut, hier der Genitalien, bewirken.

Besonders beim Kaiserschnitt ist dies von Bedeutung, da hierbei die Anästhesie möglichst kurz vor dem Hautschnitt begonnen werden soll, um das Kind zu schonen.

Daher wird die Patientin noch in wachem Zustand desinfiziert. Ein brennendes und schmerzhaftes Mittel wäre für die Patientin eine zusätzliche Belastung, die man bisher mit einem Hexachlorophen-Präparat ausschalten konnte.

Da aber hexachlorophenhaltige Präparate nur eine ungenügende Hautentkeimung bewirken und außerdem schwerwiegende Nebenwirkungen beschrieben worden sind, werden sie für die präoperative Desinfektion nicht mehr gerne angewandt (12, 14, 35, 39, 62, 68, 89).

1.2. Aufgabenstellung

Auf der Suche nach einem Antiseptikum, das die vorstehenden Anforderungen erfüllt, wurde ein Präparat aus der Gruppe der Jodophore geprüft.

Dieses Jodophor liegt als Polyvinylpyrrolidon-Jod-Komplex (PVP-J) in einer wäßrigen Lösung vor. Es wurde 1951 von CANTOR und SHELANSKI (8) in den USA entwickelt und soll gegenüber Jod als Jodtinktur folgende Vorteile haben:

a) Es behält die mikrobizide Wirkung des elementaren Jodes, auch in Gegenwart von Blut, Eiter, Serum und nektrotischem Gewebe.

b) Verlängert die Aktivität des Jodes.

c) Hat eine geringere Toxizität als die üblichen Jodlösungen.

Der Handelsname des geprüften Präparates in der BRD ist Betaisodona (R) (PVP-J 10) und enthält etwa 1 % freies Jod, 0,5 % Jodid-Ion, 8,5 % PVP und 90 % Wasser.

Es soll im Folgenden eine Zusammenfassung der bisherigen Erfahrungen mit PVP-J gegeben werden. Auf Grund der Tatsache, daß es erst 1974 zu einer Registrierung beim Bundesgesundheitsamt gekommen ist und die Substanz in der Bundesrepublik eine Neueinführung darstellt, wird die vorliegende Literatur, welche Untersuchungen seit etwa 1954 enthält, ausführlich referiert.

2. Eigenschaften des PVP-J

2.1. Chemie und pharmakologische Grundlagen

2.1.1. Jod

Der der Antisepsis zugrunde liegende Mechanismus des elementaren Jodes ist noch nicht vollständig geklärt (49).

Anzunehmen ist eine Einschränkung der biologischen Aktivität der Proteine durch Oxidation und Jodierung ihrer Aminogruppen (9).

Das freie Jod ist ein violetter, chlorartig riechender Dampf. Aus seinen Lösungen verflüchtigt sich Jod schon bei Zimmertemperatur infolge seines hohen Dampfdruckes (3,3 atm bei 56°C) (54).

Löslichkeit:

In Wasser löst sich Jod nur wenig (1 : 5500), dafür besser in organischen Lösungsmitteln wie Alkohol, Äthanol und Aceton mit bräunlichgelber bis brauner Farbe, die bedingt ist durch die labile Bindung zwischen Jodmolekül und Lösungsmittel.

An ungesättigte organische Verbindungen (Äthylen, Ölsäure etc.) wird Jod unter Aufspaltung der Doppelbindung leicht angelagert.

Zur Desinfektion genügt eine 2 %ige Jodlösung, die vor allem in Form der Tinctura Jodi mit einem Jodgehalt von 2,5 % + 2,5 % KJ in einer Äthanol (66,5 %) - Wasserlösung (28,5 %) Verwendung findet (54, 38, 54).

Nach CAEN (54) hat die zweiatomige Form des Jodes die stärkste bakterizide, viruzide und sporizide Wirkung. In dieser Form liegt es in violetten Lösungen vor, z. B. in Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, während braune Lösungen Verbindungen des Jodes mit dem Lösungsmittel enthalten.

Das auf die Haut applizierte Jod wird rasch resorbiert und erscheint u. a. als proteingebundenes Jod im Serum (18). Die Resorption wird wahrscheinlich durch den hohen Dampfdruck des Jodes begünstigt (38).

Antagonisten des Jodes sind Stoffe, die es abbinden und dadurch unwirksam machen. Das sind Stärkegel, Eiweiß, Serum, Natriumthioglykolat und Natriumthiosulfat ($2\ Na_2S_2O_3 + J_2 = 2\ NaJ + Na_2S_4O_6$) (54, 31).

Das freie Jod wird quantitativ nachgewiesen, indem es mit Natriumthiosulfat unter Verwendung eines Indikators wie z. B. Stärke titriert wird.

2.1.2. Polyvinylpyrrolidon (PVP)

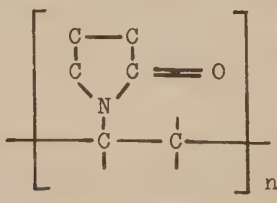
Das PVP ist seit etwa 30 Jahren bekannt und wurde in Deutschland 1940 erstmals für medizinische Zwecke verwendet.

Seither ist es in 4 - 6 %igen Lösungen als Blutersatzmittel (Periston ^{R}) in Gebrauch. Es besitzt keine Antigeneigenschaften (49). Eine umfassende Beschreibung geben SHELANSKI und SHELANSKI (81). PVP ist ein beinahe weißes Pulver, vollständig in Wasser und in vielen organischen Lösungsmitteln löslich. An Luft ist es bis zu 100°C mindestens 16 Stunden hitzebeständig. Das Pulver ist hygroskopisch, aber andererseits stabil und unbegrenzt haltbar.

Das reine synthetische Polymer mit dem MG 30 000 ist das Endprodukt einer Serie von Reaktionsabläufen, wobei Acetylen und Formaldehyd die Ausgansprodukte sind. Es ist ähnlich aufgebaut wie die Spaltprodukte des Häm, mit dem Unterschied, daß PVP viel mehr Pyrrolringe hat und daß die Bindung zwischen den Ringen fester ist, d. h. die Vinylgruppen binden den Stickstoff stärker als die Methan-Brücken den benachbarten Kohlenstoff.

Der Carbonylsauerstoff des PVP verleiht dem Molekül gewisse polare Eigenschaften (49).

Eine Einheit des PVP hat folgende Konfiguration:



Das PVP gleicht dem Plasmaprotein in seiner Eigenschaft, Wasser zu binden und andere Substanzen zu adsorbieren. Diese

Fähigkeit wurde der Gegenwart von Amidogruppen zugesprochen (- CO - N -).

Wegen seines hohen kolloidosmotischen Druckes wird das PVP in physiologischer NaCl-Lösung als Plasmaersatz angewandt.

BENNHOLD und SCHUBERT (4, 79) zeigten in Kataphorese- und Diffusionsversuchen, daß das PVP nicht nur physikalische Ähnlichkeiten mit dem Plasmaprotein aufweist, sondern auch biologische, indem es körpereigene und körperfremde Substanzen wie Bilirubin, einzelne Vitamine, zahlreiche Farbstoffe und Toxine wie Diphtherie-, Tetanus- und Botulinustoxine absorbiert.

2.1.3. Polyvinylpyrrolidon-Jod

Entdeckung des PVP-J:

Eine weitere entgiftende Eigenschaft des PVP fanden CANTOR und SHELANSKI (8). Jodtinktur und Lugol'sche Lösung erwiesen sich zusammen mit PVP weißen Ratten verabreicht weniger toxisch als ohne PVP. Auf dieser Beobachtung aufbauend wurde die aus Jod und PVP entstehende Verbindung systematisch untersucht.

Inzwischen haben verschiedene Autoren, besonders SHELANSKI und SIGGIA (85) die chemische Natur des PVP-J untersucht und beschrieben

Zusammenfassend kann folgende Aussage gemacht werden:
Ein kleiner Teil des Jodes (weniger als 1 %) wird direkt in anorganisches Jodid umgewandelt. Die Reaktion erfolgt durch Oxidation an den Endgruppen der PVP-Moleküle, wo eine saure Umgebung vorherrscht. Wieviel anorganisches Jod entsteht, hängt von der Zahl der freien Endgruppen ab und demnach von dem MG des zugegebenen PVP.

Etwa 30 % des Jodes werden in organisches Jodid umgewandelt. Der Rest, etwa 70 % ist freies elementares Jod, das mit Thiosulfat titrierbar ist. Dieser Teil ist die effektive Form des Jodes, die für keimtötende Zwecke verwendbar ist.

Das freie Jod ist also im organischen Jodid gelöst. Es muß aber noch ein Faktor für die Löslichkeit verantwortlich sein, denn in der Lugol'schen Lösung benötigt man 2 Teile KJ, um 1 Teil Jod in Wasser zu lösen. Im PVP-J sind die Verhältnisse umgekehrt: etwa 30 % des Jodes ist Jodid, etwa 70 % bleibt freies Jod.

Die Besonderheit der Bindung des freien elementaren Jodes an das PVP wird durch folgende Tatsachen verdeutlicht:
Die Farbe der Lösung ist braun und nicht wie die des freien Jodes violett.
Das Jod kann mit Tetrachlorkohlenstoff aus dem Komplex nicht extrahiert werden.
Der Dampfdruck des Jodes geht in Gegenwart von PVP auf null zurück und das Absorptionsspektrum ändert sich bei Zugabe von PVP (66).

Herstellung (85):

Das PVP-J kann in jedem Verhältnis bis zu 50 % Jodgehalt hergestellt werden. Erhöht sich dieser Anteil darüberhinaus, so steigt auch der Jod-Dampfdruck wieder an und das Jod über dieser Rate kann mit Tetrachlorkohlenstoff entzogen werden.

Das übliche Verhältnis liegt bei 10 g Jod auf 100 g Produkt. Diese Zusammensetzung wird als PVP-J (10) bezeichnet und enthält annähernd 85 % PVP, 10 % freies Jod und 5 % Jodid-Ion, das während des Prozesses entsteht.

Jod-Löslichkeit durch PVP:
Jod allein ist in Wasser zu 0,034 % bei -4°C löslich, dagegen zu 0,58 % in einer 1 %igen PVP-Lösung unter den gleichen Bedingungen, d. h. es wird eine 17-fache Erhöhung der Löslichkeit durch 1 % PVP ermöglicht. Eine wäßrige Lösung von 10 % Jod kann hergestellt werden, wenn die entsprechende Menge PVP verwendet wird.

Stabilität des PVP-J:
SIGGIA (85) fand, daß die Lugol'sche Lösung und PVP-J-Lösung etwa gleich stabil sind und daß die Jodtinktur im Vergleich dazu weniger stabil ist, da wahrscheinlich der Alkohol dabei oxidiert wird.

PVP-J-Pulver wurde in klaren glasverstopften Flaschen drei Jahre lang bei 18°C gelagert. Die verschiedenen Pulver enthielten: 2,5; 5 und 10 % freies Jod.

In keinem der drei Behälter war trotz der hohen Temperatur ein Verlust verzeichnet worden.

PVP-J-Lösung wurde bei Zimmertemperatur ein Jahr lang gelagert. Die 10 %ige, wie auch die 20 %ige Lösung wiesen einen Verlust an freiem Jod von nur 0,04 % auf.

Resorption von Jod nach lokaler Anwendung von PVP-J:
HIGGINS (42) bestimmte prä- und postoperativ den Wert des PBJ im Serum von 97 Patienten, die mit PVP-J-Seifenlösung (0,7 % freies Jod) und anschließend mit PVP-J-Lösung vor einem chirurgischen Eingriff desinfiziert worden waren. Der Kontakt mit Schleimhäuten wurde bewußt vermieden.

Er kam zu dem Ergebnis, daß die Operationsvorbereitung mit PVP-J zu keiner signifikanten Änderung des PBJ führt und somit den Parameter der Schilddrüsenfunktion nicht beeinflußt.

Damit übereinstimmende Ergebnisse fand KEARNS (45) an 19 gesunden, nicht operierten Versuchspersonen.

QUAGLIANA (69) berichtete über einen signifikanten Anstieg des PBJ-Spiegels im Serum nach vaginaler präoperativer Anwendung des PVP-J bei 42 Patienten.

KING und DIDDLE (47) bestimmten bei 10 Patienten das PBJ und das T_4 (Serum-Thyroxin) 10 Tage vor sowie 1 Tag, 1 Woche und 1 Monat nach der Verwendung von PVP-J als

vaginaler präoperativer Behandlung, die in einer Waschung mit PVP-J-Seifenlösung und anschließender Behandlung mit PVP-J-Lösung bestand. Das PBJ stieg signifikant an, erreichte jedoch nach einer Woche fast den Ausgangswert. Das T_4 erfuhr keine signifikante Änderung und kann daher auch bei PVP-J-Behandlung zur Schilddrüsendiagnostik herangezogen werden.

ALDEN (1) wandte PVP-J vor Entbindungen zur perinealen Desinfektion an. Das PBJ im Serum der Mutter wurde bei der Aufnahme, sofort nach und 12 Stunden nach der Entbindung bestimmt, beim Neugeborenen während der Entbindung aus dem Nabelvenenblut.

Aufgrund der gewonnenen Daten folgerte er, daß die routinemäßige Anwendung von PVP-J vor der Entbindung keine signifikante Änderung des PBJ-Spiegels im Serum der Mutter und des Säuglings bewirkt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der PBJ- und T_4-Spiegel im Serum bei PVP-J behandelten Patienten sich nicht signifikant ändert und daher auch während oder kurz nach einer PVP-J-Behandlung als Index der Schilddrüsenaktivität verwertet werden kann, mit der Ausnahme der vaginalen Applikation, nach der das PBJ etwa 1 Woche lang erhöht ist, wogegen sich aber das T_4 nicht ändert.

Antagonisten:

Zur Prüfung der Wirksamkeit eines Desinfektionsmittels müssen inaktivierende Stoffe bekannt sein, mit Hilfe derer die Einwirkungszeit des Desinfektionsmittels unterbrochen werden kann, um nicht durch die Weiterwirkung auf dem Nährboden artifiziell positive Ergebnisse zu bewirken.

Nach den "Richtlinien für die Prüfung chemischer Desinfektionsmittel" (2) sollen diese Antagonisten in Vorversuchen auf ihre Wirksamkeit getestet werden.

FLAMM (24) führte entsprechende Versuche durch und fand, daß als Enthemmer folgende Substanzen geeignet sind:

1. 10 % Serum
2. 3 % Tween 80 + 0,3 % Lecithin + 5 % Serum
3. 3 % Tween 80 + 0,3 % Lecithin + 0,1 % Histidin
4. 0,1 % Histidin
5. 0,1 % Cystein
6. 0,5 % Natriumthiosulfat

LAMMERS (50) gibt das Na-Thios. 0,1 %ig an, außerdem Cystein und die Kombination von Tween 80 mit Lecithin, die jedoch FLAMM nicht für geeignet hält, da sie das PVP-J in der 1 : 10 Verdünnung der Gebrauchslösung nicht mehr enthemmt.

Nach RABINOWITZ (70) soll das PVP-J seine mikrobizide Wirksamkeit in Gegenwart von Blut, Eiter, Serum und nekrotischem Gewebe beibehalten.

GERSHENFELD (35) verwendet ebenfalls 0,5 % Na-Thiosulfat enthaltene Nährböden bei der Untersuchung der sporiziden Wirksamkeit von PVP-J, um das freie Jod, das übertragen werden könnte, zu inaktivieren.

2.2. Antimikrobielle Wirkung

2.2.1. Bakterienflora der Haut (72)

Die Definition der Desinfektion nach DAB 7 ist:
"Totes oder lebendes Material in den Zustand versetzen, daß es nicht mehr infizieren kann."

Ähnlich definiert MÜNTENER (63):
Das Ziel der präoperativen Hautdesinfektion besteht in der Inaktivierung der transienten Flora und der weitmöglichsten Reduktion der residenten Flora. Hier ist Inaktivierung mit Abtötung gleichzusetzen.

Die residente Flora (44), die auch als normale oder hauteigene Flora bezeichnet wird, ist in den Epithelschichten und Furchen, sowie um die Talgdrüsenausführungsgänge anzutreffen (55) und wird durch die ständige Abstoßung der Hornhautzellen mit abgestoßen (59). Diese Eigenflora besteht überwiegend aus Staphylococcus albus. Außerdem werden noch einige weitere grampositive Bakterien zu der hauteigenen Flora gerechnet, wie Corynebakterien und Staphylococcus aureus. Auch Candida-Arten kommen auf der normalen Haut vor (59).

Die transiente Flora stellt die hautfremden pathogenen und apathogenen Keime dar, die von außen als Anflugkeime aus der Luft oder als Kontaktkeime von infizierten Gegenständen

aufgenommen werden. Diese Keime haften ohne funktionelle Beziehung auf der Hautoberfläche. In dieser Gruppe können, je nach Exposition, sämtliche Keimarten auftreten. Die normale Keimbesiedlung der Schleimhäute ist in den verschiedenen Körperhöhlen unterschiedlich und reichhaltiger als auf der Hornhaut.

Von den Schleimhäuten werden ständig Keime auf die Haut verschleppt und können dort als Eitererreger wirken, vorausgesetzt, daß sie in die Tiefe gelangen. Dies wäre schon bei kleinsten Hautverletzungen der Fall. Neben Enterobakterien verdienen hier Clostridien und Bacteroides-Arten Erwähnung.

Für fast alle Hautbakterien gilt, daß sie, wenn sie am unrechten Ort vorkommen, als Infektionserreger in Frage kommen.

2.2.2. Jod als antimikrobieller Wirkstoff

Jod wird bereits seit 1819 als Therapeutikum angewandt (60). Die erste Arbeit über die Verwendung des Jodes in der Wunde erschien 1839 (17). Über die germizide Wirkung schrieb als Erster 1873 DAVAINE (16).

Inzwischen ist die vorzügliche mikrobizide Wirksamkeit des Jodes in vielen Untersuchungen nachgewiesen worden (22, 30, 32, 34, 60, 76, 77, 78, 89).

Trotz seiner außergewöhnlich guten antiseptischen Eigenschaft hat das Jod als Desinfektionsmittel in den letzten 20 Jahren an Beliebtheit abgenommen, da die bisher verwendeten Lösungen lokale Reaktionen auf der Haut und Allgemeinerscheinungen von verschiedenem Schweregrad auslösen konnten.

2.2.3. PVP

PVP, sowie die in der PVP-J-Lösung enthaltenen Netzmittel und Puffersubstanzen haben keinen antibakteriellen Effekt (25, 63).

2.2.4. PVP-J

Das PVP-J besitzt die gleiche mikrobizide Aktivität wie das freie Jod. Seine Vorteile gegenüber Jod in den üblichen Lösungen sind seit seiner Entdeckung von verschiedenen Autoren untersucht und beschrieben worden.

Im folgenden soll eine Übersicht der Ergebnisse gegeben werden, die aus Versuchen in vitro und in vivo gewonnen wurden.

2.2.4.1. Bakterizidie

Laboruntersuchungen:
Die Laborversuche betrafen die Wirkung nach Verdünnung, sowie in Gegenwart von Blut und Serum, verglichen mit pHisoHex und Zephiranchlorid auf verschiedene pathogene und nicht pathogene beim Menschen vorkommende Bakterien. Es ergaben sich jeweils kurze, unter den Vergleichspräparate liegende Abtötungszeiten (29, 33, 36, 39, 75, 87, 89).

Begutachtungen nach den Richtlinien für die Prüfung chemischer Desinfektionsmittel von LAMMERS (51), SCHLIPKÖTER und GRÜN (79) sowie FLAMM (24) zeigten eine gute Brauchbarkeit zur chirurgischen Händedesinfektion.

Klinische Anwendung:
CANTOR und SHELANSKI (81) zeigten, daß die bakterizide, viruzide und protozoozide Wirkung des Jodes in Gegenwart des PVP erhalten bleibt, aber zeitlich verlängert wird. Diese Ergebnisse wurden bei Patienten mit bakteriellen und mykotischen Infektionen der Haut und Schleimhaut, sowie bei Patienten mit äußeren Verletzungen erzielt. Eine Bestätigung dieser Untersuchungen erfolgte durch GEORGIADE (26) und RABINOWITZ (70), für die Hautdesinfektion durch GARNES (25) für den Einsatz an Unfallverletzten und bei größeren Operationen, durch MÜNTENER u. a. (19, 63) für die Händedesinfektion.

Infolge der in den USA verbreiteten Anwendung von Hexachlorophen finden sich häufig Vergleiche zwischen der Wirksamkeit dieser Verbindung mit der des PVP-J, welche im Allgemeinen eine Überlegenheit des PVP-J zeigten.

Auch eine Anwendung in der Ophthalmologie bei 9000 Operationen zeigte eine sichere Wirksamkeit (41).

2.2.4.2. Sporozidie

Eine Sporozidie wird von den Desinfektionsmitteln im Allgemeinen nicht erwartet, ist aber wegen der Möglichkeit, von der Haut Sporen in die Tiefe zu verschleppen, für die präoperative Desinfektion von Interesse.

Von verschiedenen Untersuchern wurde eine sporentötende Wirkung nachgewiesen und diese Wirkung auch im klinischen Einsatz geprüft und ausgenützt (3, 21, 35, 56). Allerdings ist der Umfang der sporoziden Wirkung im Rahmen von Laborversuchen umstritten (75, 86).

2.2.4.3. Viruzidie

Die Viruzidie wurde von PLOTKIN (67) an Herpes simplex Typ 1, Poliovirus Typ 1, Rubellavirus und Vacciniavirus, sowie von DREES (20) an poliovirus Typ 1 und Vacciniavirus geprüft.

Unter verschiedenen Versuchsbedingungen wurde eine Virusinaktivität innerhalb von Sekunden oder wenigen Minuten gefunden.

2.2.4.4. Wirksamkeit gegen Candida albicans und Trichomonas vaginalis

GERSHENFELD (36, 37), sowie SAGGERS und STEWART (75) zeigten in Laborversuchen die Eignung des PVP-J zur Therapie des Fluor vaginalis, durch Candida albicans, Trichomonas vaginalis und andere in der Vagina vorkommende pathogene Keime.

Ihre Ergebnisse wurden nach klinischer Anwendung von RATZAN (71) und SHOOK (84) bestätigt.

2.3. Toxizität

Die unerwünschten Nebenwirkungen des Jodes haben dazu geführt, daß das Jod trotz seiner unübertroffenen antiseptischen Wirkung in den letzten Jahren von den Operateuren nicht mehr gern oder überhaupt nicht verwendet wurde.

Die Nebenwirkungen sollen durch den detoxifizierenden Effekt des PVP verhindert werden. Dieser Effekt hat verschiedene Autoren beschäftigt und zu diesbezüglichen Versuchen veranlaßt. Im folgenden soll eine Übersicht der über toxikologischen Untersuchungen vorhandenen Literatur gegeben werden.

2.3.1. Im Tierversuch:

2.3.1.1. Orale Toxizität

SHELANSKI (81) untersuchte die akute orale Toxizität von PVP-J-Lösung (2,5 % freies Jod) an 12 Gruppen zu je 10 Albinoratten. Die gleiche Anzahl wurde mit Lugol'scher Lösung behandelt (2,5 % freies Jod). 24 Stunden vor der Verabreichung der Testsubstanz hatten die Ratten nur Wasser als Nahrung bekommen. Die Dosis wurde durch eine Spritze gleichmäßig bemessen und über einen Gummikatheter direkt in den Magen der Tiere geleitet. 2 Wochen lang wurde jeden Tag gezählt, wieviel Tiere überlebt hatten.

Die LD_{50}-Ergebnisse waren folgende:

für Lugol'sche Lösung 400 mg freies Jod/kg
für PVP-J-Lösung 1300 mg freies Jod/kg

Eine andere Forschergruppe führte den gleichen Versuch durch und fand einen LD_{50} = 107,5 mg für die Lugol'sche Lösung und einen LD_{50} = 962,5 mg für PVP-J mit der gleichen Konzentration an freiem Jod (53).

CANTOR und SHELANSKI (8, 82) hatten ähnliche Versuche an Säugetieren durchgeführt. Sie fanden eine verminderte Toxizität des Jodes in der PVP-J-Lösung.

2.3.1.2. Perkutane Toxizität

Untersuchungen auf intakter Haut:
SHELANSKI und SHELANSKI (81) testeten 25 Kaninchen auf ihre Jodverträglichkeit. Diesen wurde das Fell der Rückenhaut ausgeschnitten, um eine möglichst große Hautfläche freizulegen.

Die freie Hautfläche wurde auf der einen Seite mit PVP-J-Lösung (2 % freies Jod) bestrichen, die andere Seite wurde zur Kontrolle mit einer Tinktur der gleichen Jodkonzentration in gleicher Weise behandelt. Darauf wurden diese Stellen mit Wachs beschichteten Stoffläppchen bedeckt und sollten so 96 Stunden lang belassen werden. Innerhalb 24 Stunden entwickelten sich jedoch starke Erytheme und

Ödeme auf den Seiten, die mit Jod-Tinktur in Kontakt gebracht worden waren, so daß diese Stellen freigemacht werden mußten.

Durch PVP-J-Lösung entstanden keine solche Reaktionen und so konnten diese Stellen 96 Stunden lang bedeckt bleiben.

Nach 2 Wochen wurde der Versuch an den gleichen Tieren in der gleichen Weise durchgeführt. Wieder mußten Jod-Tinktur-Läppchen wegen starken Reaktionen abgenommen werden. Die PVP-J behandelten Stellen hatten nach 48 Stunden noch keine Reaktion gezeigt.

Untersuchungen auf verletzter Haut:
Die geschilderten Versuche wurden auf durch Reiben mit grobem Sandpapier verletzter Haut wiederholt. In allen Fällen waren die Ergebnisse die gleichen, wie bei dem vorangegangenen Versuch. Infektionen waren nicht aufgetreten. Alle Schürfwunden waren abgeheilt oder befanden sich im Heilungsprozeß, als die PVP-J-Läppchen entfernt wurden.

Exposition von Schleimhaut:
25 Kaninchen wurde 0,5 ml einer PVP-J-Lösung (1 % freies Jod) in das linke, die gleiche Menge Lugol'scher Lösung in das rechte Auge geträufelt. Die Augen wurden täglich zwei Wochen lang beobachtet. Das PVP-J bewirkte eine leichte Rötung der Konjunktiven, die nach 2 - 3 Tagen verschwand.

Die Lugol'sche Lösung bewirkte starke Erytheme, Odeme und progressive Kornealschädigungen, die innerhalb der 2-wöchigen Beobachtungszeit nicht abheilten.

Die Wirkung des täglichen Eintropfens von 0,1 ml pro Auge wurde an 25 Kaninchen und 25 Meerschweinchen untersucht. Die Reaktionen auf die Lugol'sche Lösung waren so stark, daß der Versuch nach 3 Tagen abgebrochen werden mußte.

PVP-J bewirkte ein vorübergehendes Erythem, das innerhalb einiger Stunden verschwand. Die Eintropfungen wurden 15 Tage lang durchgeführt, ohne eine entzündliche Reaktion hervorgerufen zu haben.

KIFFNEY (46) untersuchte ebenfalls die Wirkung von PVP-J auf das Kaninchenauge und fand weder grobe, noch histologische Veränderungen.

2.3.2. Versuche am Menschen

SHELANSKI und SHELANSKI (81) wiederholten ihre Kaninchen-Haut-Versuche am Menschen:

2.3.2.1. Auf intakter Haut:

200 Versuchspersonen unterzogen sich dem Läppchen-Test mit PVP-J-Lösung (2 % freies Jod) und Jodtinktur (2 % freies Jod).

Wie bei den Kaninchen mußten die Jodtinktur-Läppchen frühzeitig entfernt werden (nach 24 Stunden), da sich die Versuchspersonen wegen der starken Kutanreaktionen beklagten. Die PVP-J-Läppchen verursachten keine Reaktionen, nicht einmal nach 96 Stunden Kontakt mit der Haut. Nach 2 Wochen wurde der Versuch wiederholt und erbrachte die gleiche Reaktion auf Jod-Tinktur, und nach 48 Stunden noch keine auf PVP-J.

2.3.2.2. Auf verletzter Haut:

Darauf unterzogen sich 100 Versuchspersonen dem von Cantor und Shelanski entwickelten Patch-Test mit wiederholten Verletzungen (repeated insult patch test method). Die oben genannte Lösung und Tinktur wurde getestet. Die Läppchen sollten 15 Tage lang ununterbrochen aufliegen, jeweils nach 24 Stunden sollte eine neue Applikation erfolgen.

Die Testung mit Jod-Tinktur wurde nach der ersten Applikation wegen starken Reaktionen unterbrochen. Die PVP-J-Läppchen bewirkten während 15 Applikationen keine Klagen von Seiten der Versuchspersonen. Nicht einmal nach einer herausfordernden Applikation, die über 3 Wochen ausgeführt wurde und jeweils 48 Stunden belassen worden ist, ergaben sich subjektive Beschwerden oder sichtbare Reaktionen.

2.3.2.3. Auf Schleimhaut:

Bei 25 Versuchspersonen wurden die Tossae tonsillares, der Gaumen, die Uvula und die hintere Rachenwand mit etwa 2 ml einer PVP-J-Lösung (1 % freies Jod) bepinselt. Einige der Testpersonen klagten über ein Brennen, das aber nach 10 - 20 Minuten verschwand.

Bei etwa 60 % der Probanden trat eine leichte, etwa 2 Stunden anhaltende Rötung der Schleimhaut auf. Der Rest zeigte keine Reaktionen.

Bei 5 der Versuchspersonen mit geröteter Schleimhaut und 5 der reaktionsfreien Versuchspersonen wurde 15 Tage lang PVP-J-Lösung in der oben beschriebenen Weise appliziert. Nach 14 behandlungsfreien Tagen wurde bei denselben Personen der Versuch wiederholt. Die Reaktionen waren nicht stärker als bei der ersten Applikationsperiode.

2.3.3. Klinische Erfahrungen

BOGASH (7) behandelte 5.900 Patienten mit PVP-J als Desinfektionsmittel über einen Zeitraum von 3 Jahren. Dabei wurden zwei Idiosynkrasien gemeldet, die als eine Dermatitis manifestiert wurden und innerhalb 7 Tagen auf eine Therapie ansprachen.

CLOSE (12), der in einem Zeitraum von zwei Jahren Hexachlorophen und PVP-J alternierend im Operationsraum sowohl als Hände-, wie auch als präoperative Hautdesinfektionsmittel verwendete, berichtete neben der desinfizierenden Wirkung auch über die Hautreaktionen. In vielen Fällen, wo im unteren Abdominalbereich operiert wurde, wurden unsymptomatische Ödeme und Erytheme des Scrotum beobachtet, die von Desquamation gefolgt waren. Dies wurde bei der Hexachlorophen-Behandlung beobachtet, nach PVP-J traten solche Erscheinungen selten auf. Während diesen zwei Jahren meldeten 4 Schwestern und 1 Student, daß das häufige Benutzen der PVP-J-Seifenlösung über längere Zeit bei ihnen eine trockene Haut und Erytheme auf der Hand verursachte.

Da sie aber PVP-J-Lösung ohne diese Nebenwirkungen verwenden konnten, führte er diese Veränderungen nicht auf das PVP-J zurück.

SHELANSKI und SHELANSKI (81) testeten PVP-J und Lugol'sche Lösung an 3 Versuchspersonen, deren Jod-Empfindlichkeit bekannt war. Die Hautstelle, die mit Lugol'scher Lösung in Kontakt war, zeigte einen starken Hautausschlag, der typisch für die Empfindlichkeitsreaktion war. Sie zeigten keine Reaktion auf PVP-J.

MÜNTENER (63) berichtete über die Hautverträglichkeit von PVP-J bei häufiger Anwendung. Bei über 4000 Patienten, bei denen die Haut oder die Wunde präoperativ mit dem Präparat

gereinigt worden war, zeigte sich, selbst bei Patienten mit bekannter Jodallergie und auch nach mehrmaliger Anwendung nie eine Unverträglichkeit.

Weiter führte er einen Test durch, um die langanhaltende Einwirkung des Präparates zu prüfen: 10 Probanden wuschen sich die Hände mit PVP-J-Lösung und zogen sich daraufhin Gummihandschuhe an, die sie den ganzen Tag trugen. Bei einem Probanden traten 2 mal nach 6 Stunden Handschuhtragen ein leichtes, rasch verschwindendes Erythem an Handrücken und Ellenbogen auf.

SHOOK (84), der 53 Patientinnen mit Vaginitiden therapierte, betonte, daß durch PVP-J keine Empfindlichkeitsreaktion aufgetreten war und das Präparat gut vertragen wurde.

FITZGIBBON (23) behandelte 50 Patienten präoperativ mit PVP-J-Seifenlösung vor Vasektomien. Dabei verzichtete er auf das Rasieren der Genitalgegend, da dadurch kleine Hautschäden auftreten können. Die Haut der äußeren Genitalgegend zeigte keine oder nur geringe Reaktionen.

DAUMET (15) verglich PVP-J und eine alkoholische Jodlösung durch die präoperative Anwendung bei 250 Operationen. Neben der erhaltenen Bakterizidie des Jodes im PVP fand er vor allem seine Intoxizität bestätigt.

MOUZAS (61) verwendete einen 5 %igen PVP-J-Spray zur Behandlung der Haut vor Anlegen eines Gipses. Er verglich das Mittel mit einer handelsüblichen Salbe. Zur Kontrolle wurde

eine Gruppe unbehandelt eingegipst. Nach Entfernung des Gipsverbandes war die PVP-J behandelte Haut glatt und ungereizt. Die Kontroll-Gruppe wies eine rauhe und schuppige Haut auf, die eine Irritation verursacht hatte. Die Salbenbehandlung zeigte ein Ergebnis, das zwischen den beiden genannten lag; in 90 % der Fälle schuppte aber auch hier die Haut.

Die erfolgreiche Anwendung von PVP-J in Salbenform bei Verbrennungen jeden Grades weist ebenfalls auf verminderte Toxizität und gute Wundverträglichkeit hin (13, 27, 28, 52, 88, 90).

BERNARD (5) berichtet nach einer Erfahrung von 41 behandelten Patientinnen neben der Wirksamkeit des PVP-J gegen entzündliche Erkrankungen der Genitalien der Frau über die ausgezeichnete lokale Toleranz.

3. Eigene Versuche

Die Eignung der PVP-J-Lösung als präoperatives Hautdesinfektionsmittel wurde durch folgende Untersuchungen geprüft:

1. Klinische Untersuchungen:
   Entnahme von Hautproben vor und nach der Operation und bakteriologische Untersuchung der Hautproben.

2. Laboruntersuchungen:
   Untersuchung der Hautentkeimung mit Hilfe von Kontaktkulturen an Versuchspersonen.

3. Klinische Allergietestung durch die Universitätshautklinik Bonn.

4. Untersuchung der Eignung von Thiosulfat als Enthemmungsmittel.

5. Chemische Untersuchung der gebrauchsfertigen Lösung.

3.1. Methoden

3.1.1. Entnahme von Hautproben während der Operation

Hautproben konnten von insgesamt 42 Patientinnen im Alter von 29 - 64 Jahren der gynäkologischen Stationen der Universitätsfrauenklinik Bonn entnommen werden.

Bei allen Patientinnen wurde eine gynäkologische Operation durchgeführt, wobei die Laparotomie in Form des unteren Medianschnittes oder des Pfannenstiel-Querschnittes erfolgte.

Der Zeitraum der 42 Hautentnahmen erstreckte sich über 3 Monate, vom 3. 5. 73 bis 14. 8. 73.

Das Operationsteam wechselte häufig, da Patientinnen von 7 Stationen zur Verfügung standen. Insgesamt waren etwa 13 Ärzte und 4 Operationsschwestern direkt an der Operation beteiligt.

Die Hautproben wurden umständehalber nicht alternierend zwischen PVP-J behandelten und mit dem Vergleichspräparat behandelten Patientinnen entnommen, sondern die erste Hälfte der Patientinnen wurde weiterhin mit Alkohol und Dibromol in der üblichen Weise präoperativ behandelt (Gruppe AD), die zweite Hälfte mit PVP-J-Lösung (Gruppe J). Lediglich die 3 letzten Fälle der Gruppe AD wurden an Gruppe J angehängt.

Präoperative Desinfektion

Gruppe AD: Äthylalkohol 70 %ig, Dibromol.

Weder die Patientinnen, noch die Stationsschwestern wurden vor der Operation über die Probeentnahme unterrichtet, um von den üblichen körperhygienischen Bedingungen ausgehen zu können.

Die Desinfektion wurde vom Operateur oder einem der Assistenten in der Regel folgendermaßen ausgeführt: eine Fläche, die kranial von den Rippenbögen, kaudal etwa von der Verbindungslinie der Spinae iliacae anteriores superiores begrenzt war, d. h. etwa eine Handbreit unter dem Nabel, wurde zweimal mit in Alkohol getränkten sterilen Tupfern abgewaschen. Die seitliche Grenze wurde einige Zentimeter oberhalb der Auflagelinie der Patientin gesetzt. Darauf wurden ebenfalls zweimal die Regio pubica und inguinalis einschließlich Oberschenkel und zum Schluß das Genitale mit Alkoholtupfern gewaschen.

Anschließend erfolgte die Desinfektion mit Dibromol in gleicher Weise. Dibromol ist eine 5 %ige alkoholische Lösung eines Salzes der Dibromhydroxybenzolsulfonsäure (Na-2,6-dibromphenol-4-sulfonat) mit einem Zusatz von 0,3 % Thymol und 0,75 % Ammoniumrhodanid (87).

Die für die Laparotomie vorgesehene Stelle wurde dann von der Operations-Schwester mit einem sterlinen Tuch abgewischt. Vom Beginn der Alkoholwaschung bis zu diesem Zeitpunkt waren in der Regel 3 - 5 Minuten vergangen.

Während sich der Arzt, der die Desinfektion ausgeführt hatte, steril einkleidete, brachte die Operationsschwester mit Hilfe zweier Ärzte eine sterile transparente Klebefolie [1] auf das Abdomen der Patientin auf. Danach wurde die Patientin abgedeckt und die Operation begonnen.

1) Steri-Drape^{R}, Brand Surgical Drapes Nr. 1040

Diese Klebefolie war seit längerer Zeit unter die präoperativen Maßnahmen eingeführt worden und es erschien nicht sinnvoll, in der Desinfektionsmethode Änderungen vorzunehmen, außer der Einsetzung eines neuen Präparates. Vorher jedoch wurde in einem gesonderten Versuch festgestellt, daß die Folie keinerlei bakteriostatische oder bakterizide Funktion ausüben kann.

Je nach der Straffheit der Bauchhaut und der Wölbung des Abdomens konnte die Folie mehr oder weniger glatt aufliegen. Bei älteren Patientinnen waren wegen der starken Fältelung der Bauchhaut und der weichen Bauchdecke meist nicht zu vermeiden, daß Luftblasen und -streifen unter der Folie entstanden.

Gruppe J: PVP-J-Lösung

Bei der Desinfektion wurde in gleicher Weise vorgegangen wie bei Gruppe AD, mit dem einen Unterschied, daß hier auf die Vorreinigung mit Alkohol verzichtet wurde, da dies im Hinblick auf den vorgesehenen Angwendungsbereich nicht erwünscht war.

Die Dauer der Einwirkung des Desinfektionsmittels betrug auch hier in der Regel 3 - 5 Minuten. Danach wurde mit sterilem Tuch die Laparotomiestelle abgewischt und die Klebefolie aufgebracht.

Hautprobenentnahme

Zur Gewinnung einer aussagekräftigen Probe wurde eine eigene Methode entwickelt.

Nachdem das Operationsfeld wie üblich, bzw. mit PVP-J-Lösung vorbereitet war, wurde nach Vollzug des Bauchschnittes und nach Abklemmen der eröffneten Arterien ein Hautstück in der Größe von etwa 0,5 x 5 cm aus dem freien Wundrand parallel der Schnittlinie mit Hilfe des Skalpells herausgeschnitten.

Das Hautstück wurde vom Operateur oder einem Assistenten direkt in ein bereitgehaltenes steriles 50 ml-Röhrchen eingebracht. Darauf wurde das Röhrchen steril verschlossen und bis zur zweiten Probeentnahme im Kühlschrank aufbewahrt. Das Röhrchen enthielt 10 ml Pepton-Bouillon mit den Enthemmungsmitteln Tween 80 3 %, Lezithin 0,3 % und Histidin 0,1 %.

Die zweite Entnahme erfolgte in derselben Weise vom Wundrand, bevor die Hautnaht oder die Wundklammern angelegt wurden.

Nach Erhalt der 2. Hautprobe wurde diese ebenfalls im Kühlschrank aufbewahrt und nach einiger Zeit weiterverarbeitet oder wie in den meisten Fällen sofort nach dem Transport in das Laboratorium zusammen mit der Hautprobe vor OP verarbeitet.

Außerdem wurde in der Gruppe J vor jeder Desinfektion von der vorgesehenen Laparotomiestelle ein Abklatsch mit Hilfe

der Agarflexkultur vorgenommen und 24 Stunden bebrütet, wonach die bakterielle Besiedlung der Haut bestimmt wurde. Es wurde mit dieser Keimbestimmung kein quantitativer Vergleich zu der der Hautproben erwartet, da mit einem Abklatsch relativ wenig Keime gewonnen werden können. Es sollte vielmehr ermittelt werden, wie stark die Besiedlung von Patient zu Patient variiert.

Verarbeitung der Hautproben

Die zwei Röhrchen mit den vor und nach OP gewonnenen Hautproben wurden in einen elektrisch betriebenen kleinen Reagenzglasschüttler gespannt, der Schüttelbewegungen mit einer Frequenz von 5 - 10 Schwingungen/sec ausführte.

Da die Generationszeit der Bakterien im geringsten Fall 20 Minuten beträgt, wurde das Schütteln nach dieser Zeit beendet, um zu verhüten, daß sich die Bakterien während der Aufarbeitung vermehren. Durch das Schütteln sollte erreicht werden, daß die Bakterien auch aus tieferen Schichten in die Bouillon übertreten.

Auf der Hautprobe vor OP war in den meisten Fällen die Klebefolie belassen worden, sie löste sich aber in der Bouillon ab, so daß hierdurch eine Behinderung des Keimaustrittes nicht anzunehmen war.

Vom Überstand wurden 1 ml und 1/10 ml auf je eine Blut-Agarplatte, weitere 1/10 ml auf eine Nähragarplatte mit Hilfe

einer sterilen Pipette aufgebracht und ausgestrichen. Je 1 ml wurde in ein Reagenzglas mit Peptonbouillon und Peptonbouillon und Enthemmungsmittel gegeben.

In dem Rest des Überstandes wurde die Hautprobe belassen und mit den übrigen Nährböden bei 37°C 24 Stunden lang bebrütet. Für die Präparate nach OP wurde statt der Peptonbouillon Pepton-Thioglykolat-Agar-Bouillon verwendet, um das Wachstum von Anaerobiern zu ermöglichen.

Nach 24 Stunden wurden die Nährbodenplatten und die flüssigen Nährmedien ausgezählt bzw. der Trübungsgrad abgelesen und für weitere 24 Stunden in den Brutschrank gestellt.

Aus den Bouillons wurden mit einer Öse Blutplatten bestrichen, um das Wachstum zu verifizieren.

Anaerobe Keime wurden berücksichtigt, indem aus den flüssigen Nährmedien auch auf Blut-Dextrose-Platten überimpft wurde. Diese Platten wurden im Zeissler-Topf 24 Stunden bei 37°C bebrütet und dann abgelesen. Nach 48 Stunden konnten alle Platten beurteilt werden und die Übereinstimmung der Werte einer Hautprobe ersehen werden.

Der Gang der Untersuchung ist an zwei typischen Beispielen in Tabelle I wiedergegeben.

Danach wurde die genaue Größe der Hautproben in cm^2 abgemessen und die Keimzahl der 1 ml-Blutplatte auf 1 cm^2 Haut berechnet und tabellarisch aufgetragen (Tabelle II a und III).

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem t-Test nach STUDENT (10) und dem Rang-Vorzeichen-Test nach WILCOXON (74), wobei auf dem = 5 % Niveau zweiseitig getestet wurde. Die Tests wurden mit Unterstützung des Institutes für Medizinische Statistik durchgeführt.

Die qualitative Unterscheidung der Keimarten erfolgte mikroskopisch mit Hilfe der Gram-Färbung, sowie auf Grund des kulturellen Verhaltens (aerob bzw. anaerob), des Wachstums, der Kolonieform und der Hämolyse auf den Blutplatten und des Wachstums auf Clauberg - III - Agar.

3.1.2. Kontaktkulturen

Da die Aussagekraft des klinischen Versuches von zahlreichen noch zu erörternden Fehlerquellen abhängen kann, sollten diese in einem ergänzenden Laborversuch möglichst ausgeschaltet werden.

Es wurde mit Hilfe von Kontaktkulturen an Versuchspersonen die Wirkung von Dibromol und PVP-J-Lösung verglichen.

Die vor der Operation übliche Alkoholwaschung wurde weggelassen, um die Wirksamkeit der beiden Mittel isoliert vergleichen zu können.

Es standen 3 weibliche und 2 männliche Versuchspersonen (VP) im Alter von 22 bis 25 Jahren zur Verfügung.

Die Versuche wurden mit Rodac-Platten[1] durchgeführt, welche selbst mit Nähragar beschickt worden waren. Im Nährboden befand sich diesmal als Enthemmungsmittel 0,1 % Histidin.

Die Körperoberfläche wurde nach Abbildung IV in 10, bei den männlichen VP in 12 Felder (A - K bzw. A - M) eingeteilt, die für je 6 Abdrücke (1 u. 1', 2 u. 2', 3 u. 3') verwendet wurden.

Die mit 1 und 1' numerierten Felder wurden folgendermaßen behandelt:

Ein mit steriler Klemme gefaßter Tupfer wurde in Dibromol getränkt, an der Behälterwandung leicht ausgedrückt und dann wurde damit die markierte Hautstelle zweimal gründlich abgewischt. Nach 2 1/2 Minuten Einwirkungszeit wurde mit trockenem sterilen Tupfer die Stelle trockengewischt.

Ebenso wurde die markierte Hautstelle 2 und 2' mit PVP-J-Lösung behandelt, die Felder 3 und 3' blieben unbehandelt.

Die Agarabdrücke wurden sofort nach dem Abtrocknen von den Stellen 1, 2 und 3 vorgenommen, indem die gewölbte Nährbodenfläche der markierten Stelle leicht 2 sec lang aufgedrückt wurde. Die Felder 1' und 2' wurden mit einem sterilen Tuch bedeckt, an den Rändern festgeklebt und 1 Stunde belassen.

---

[1] (Abb. III) RODAC-Plate, Falcon Plastics California

Nach 1 Stunde konnte die 2. Abklatschserie, bestehend aus 1', 2', 3',vorgenommen werden.

Dementsprechend wurde von jeder VP bei einer Sitzung 60 (bzw. 72) Proben gewonnen, welche zu je einem Drittel mit Dibromol, mit PVP-J und mit keinem Mittel behandelt worden waren.

Die Proben wurden bei 37°C bebrütet und nach 24 Stunden und 48 Stunden abgelesen.

Die Keimzahlen wurden nicht auf 1 cm^2 umgerechnet, um den Umrechnungsfehler zu vermeiden. Es wurden somit gleich große Flächen von etwa 25 cm^2 miteinander verglichen.

Auf Grund der großen Schwankungsbreite der Koloniezahl (0 bis 360) erschien der statistische Vergleich erschwert. Es wurden daher einerseits die erhaltenen Werte für gleiche Behandlungsart insgesamt miteinander verglichen, andererseits wurden die Werte für gleiche Behandlungsarten nach ihrer Größe in 3 gleich starke Gruppen geteilt und ein Vergleich der Mittelwerte innerhalb dieser Gruppen vollzogen.

Der Vergleich wurde nach dem t-Test und dem Rang-Vorzeichen-Test nach Wilcoxon durchgeführt.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Entnahme von Hautproben

Aus Tabelle I ist der Bearbeitungsmodus der Hautproben, bzw. des Überstandes mit den Ergebnissen aus 2 Hautprobenpaaren ersichtlich.

Die Tabelle II gibt einen Überblick über Alter, Operationsart und Dauer der Operation der herangezogenen Patientinnen.

Es ist aus ihr folgendes ersichtlich:

Das Durchschnittsalter der beiden Gruppen beträgt 46 und 44 Jahre. In der Gruppe AD befanden sich 6 Patientinnen, die 50 Jahre und älter waren, in der Gruppe J 5.

Die Dauer der Operationen betrug im Durchschnitt 1h 39' in der Gruppe AD, 1 h 29' in der Gruppe J. Die längste Operation ging über 3 h 30' (Nr. 4 AD).

Auf Grund der weitgehend übereinstimmenden Altersverteilung und der nur wenig abweichenden Operationsdauer, ist eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gegeben.

Die Tabelle II a zeigt, daß die mittleren Größen der Hautstücke beträchtliche Unterschiede aufweisen.

Die ermittelten Keimzahlen sind in der Tabelle III zusammen mit den Ergebnissen der kulturellen und mikroskopischen

Differenzierung aufgeführt, sowie in den Abbildungen I und II graphisch dargestellt. Für die graphische Darstellung wurden die Keimzahlen in Größenklassen zusammengefaßt.

Die Tabelle zeigt ebenso wie die Graphik, daß die Verteilung für beide Desinfektionsmittel ähnlich ist, daß jedoch bei der kombinierten Anwendung von Alkohol mit Dibromol häufiger niedrige und seltener hohe Keimzahlen auftraten als bei der alleinigen Anwendung der PVP-J-Lösung.

Am Ende der Operation liegen die Werte für beide Desinfektionsarten höher als am Anfang, wiederum mit vermehrtem Auftreten von hohen Keimzahlen bei alleiniger Anwendung der PVP-J-Lösung.

Bei der statistischen Auswertung wurde je Gruppe eine Patientin ausgelassen, da hier die Hautproben nach OP nicht entnommen werden konnten.

Es ergab sich beim t-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Präparaten, wie aus Tabelle IV ersichtlich ist.

Da die Meßwerte nicht normal verteilt und ihre Standardabweichung nicht angenähert gleich sind, ist der Rang-Vorzeichen-Test aussagekräftiger. Der Test ergab für die Werte vor OP (Vergleich AD mit J) einen Wert P = 0,1772 0,05 = d, weshalb die Nullhypothese beibehalten wurde.

Für die Werte nach OP (Vergleich AD' mit J') ergab der Test einen Wert P = 0,0442 0,05 = d.

Es kann also mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit, die kleiner als 5 % ist, behauptet werden, daß bei Desinfektion mit Alkohol und Dibromol am Ende der Operation weniger Keime/cm^2 gefunden werden als bei Desinfektion mit PVP-J-Lösung.

Die Keimdifferenzierung wurde bei allen Hautproben durchgeführt, außer bei Nr. 13 AD und 5,11,20 J.

Wie aus Tabelle III ersichtlich, waren Gram + Haufenkokken, wie auch Gram - und Gram + Stäbchen in fast allen Fällen zu finden. Es handelte sich hier überwiegend um Staphylococcus albus, Corynebacterium und Bacillus spec. Bei den Gram + Sporenbildnern übertrafen auf Grund des kulturellen Verhaltens die Bacillusarten bei weitem die Zahl der angewachsenen Clostridien.

Tabelle I

Bebrüten des Überstandes mit 2 typischen Beispielen

Nährboden Inokulum	HP Nr. 6 J vor	HP Nr. 6 J nach OP	HP Nr. 16 J vor	HP Nr. 16 J nach OP
	nach 24 h			
Blutagar 1 ml	18	400	30	250
Blutagar 1/10 ml	Ø	53	8	28
Nähragar 1/10 ml	1	60	Ø	23
Peptonbouillon 1 ml	Ø		+	
Thio. 1 ml		+++		+++
Thio.+ Enth. 1 ml	++	++	+	++
Pept.-Bouillon + Haut 1 ml	++	+++	+	+++
	nach 48 h			
Blutagar-Ausstrich von:				
Thio.	Ø		XXX	
Thio.+ Enth.	X	XXX	XXX	XXX
Pept.-Bouillon + Haut	XX	XXX	XXX	XXX
Blut-Dextrose-Agar-Ausstrich von:				
Thio.		XXX		XXX
Thio.+ Enth.	X	XXX	XXX	XXX
Pept.-Bouillon + Haut	X	XXX	XXX	XXX

Ø = kein Wachstum
\+ = Trübungsgrad
X = Wachstum auf einem Sektor der Platte
XX = Wachstum auf zwei etc.
Enth. = Enthemmungsmittel
Thio. = Thioglykolat-Bouillon + Agar

Tabelle II

Alter, Indikation der Operation bzw. Operationsart und Dauer der Operationen der 21 Alkohol-Dibromol und der PVP-J behandelten Patientinnen.

	Alter		Operation		Dauer	
Nr.	AD	J	AD	J	AD	J
1	36	51	Steril.	Ut.myomat.	20'	-
2	47	40	Ut.myomat.	Ov.Tu.	40'	2h 5'
3	48	47		Ut.myomat.	1h 30'	1h 35'
4	39	44	Ov.Tu.	Ut.myomat.	3h 30'	1h 20'
5	58	45	Cerv.Ca.	Adnex Tu.	1h 40'	1h 25'
6	49	46	Ut.myomat.	Ut.myomat.	1h 30'	1h 35'
7	54	50	Harnink.	Ut.myomat.	1h 35'	1h 5'
8	29	45	Missed.Ab.		55'	1h 10'
9	64	42	Desc.	Ut.myomat.	1h 55'	1h 20'
10	43	56	Ut.myomat.	Ut.myomat.	1h 15'	1h 55'
11	49	43	Ut.myomat.	Ut.myomat.	1h 55'	1h 20'
12		44			1h 20'	2h 5'
13	58	42	Adnex Tu.	Desc.	1h 15'	1h 30'
14	34	56	Ov.Tu.	Adnex Tu.	1h 30'	1h 55'
15	48	35		Ut.myomat.	1h 35'	1h 15'
16	35	43	Ut.myomat.	Lap.TE	1h 25'	1h 55'
17	43	57	Ut.myomat.	Lap.TE	-	50'
18	37	38	EU-Verd.	Lap.TE	2h 35'	1h 5'
19	49	39	Ut.myomat.	Lap.TE	2h 25'	1h 10'
20	51	39	Lap.TE	Lap.TE	3h 20'	2h 25'
21	50	36	Ut.myomat.	Tub.Lig	1h 5'	45'
$\bar{x}$:	46	44			1h 39'	1h 29'

AD = Alkohol-Dibromol
J = PVP-J-Lösung (1 % freies Jod)
$\bar{x}$ = Mittelwert

Tabelle II a

Mittelwerte der Hautgrößen in cm^2 der vor und nach OP entnommenen Hautstücke

Gruppe:	
AD	3,5 cm^2
AD'	2,3 cm^2
J	5,1 cm^2
J'	3,2 cm^2

Tabelle III

Anzahl der Keime/cm^2, die von den Hautproben vor und nach der Operation gewonnen werden konnten

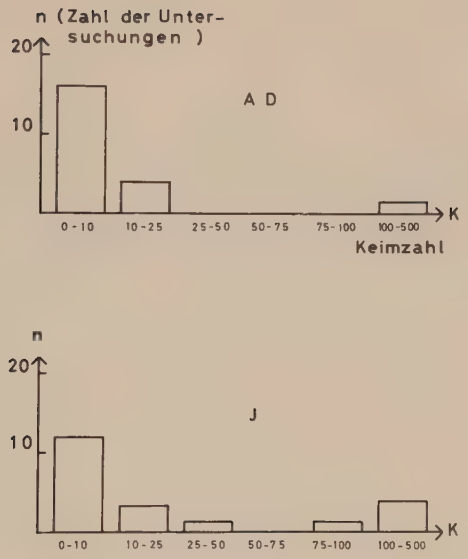
Nr.	Keime/cm^2 AD		Keime/cm^2 J	
	vor	nach OP	vor	nach OP
1	13,7	40,3	0	-
2	8,3	20,0	0	33,3
3	0	10,3	0	66,6
4	0	25,2	140,0	220,0
5	73,5	20,0	0	71,4
6	8,6	15,0	200,0	2960,0
7	0	12,8	125,0	57,2
8	10,0	0	0	712,0
9	5,7	28,0	4,5	22,1
10	0	4,2	0	13,3
11	0	0	0	5,5
12	0	140,0	22,5	189,0
13	200,0	50,0	0	29,6
14	0	0	0	14,3
15	10,0	2,8	4,4	20,3
16	0	12,0	120,0	961,0
17	0	-	16,0	9,0
18	0	55,5	7,0	9,0
19	4,0	14,0	43,0	20,0
20	20,0	25,0	86,0	0
21	8,0	166,0	20,0	60,0
$\bar{x}$	18,0	32,0	39,4	265,1

Tabelle IV

Mikroskopische Differenzierung in Gram positive und negative Kokken, -Stäbchen und -Stäbchen mit Sporenbildung

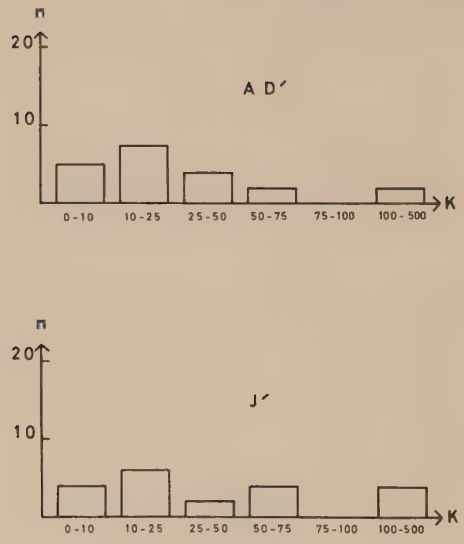
Nr.	Gram - und + Kokken		Stäbchen		Stäbchen m. Sp.	
	AD	J	AD	J	AD	J
1	+	+	+		+	
2		+		+		
3	+	+		+		
4		+		+	+	+
5	+	-	+	-		-
6	+	+		+		+
7	+	+	+	+		
8	+	+	+		+	
9	+	+	+	+	+	
10	+	+	+	+		
11	+	-	+	-		-
12	+	+	+	+		
13	-	+	-		-	
14	+	+	+			
15	+	+	+	+	+	
16	+	+	+			+
17	+	+		+		
18	+	+		+		
19	+		+	+		
20	+	-	+	-		-
21		+	+			

Abbildung I



Keimzahlen, die aus den Proben vor der Operation gewonnen wurden

Abbildung II



Keimzahlen, die aus den Proben nach der Operation gewonnen wurden

3.2.2. Kontaktkulturen

Die nach dem t-Test erzielten Ergebnisse sind aus der nachstehenden Tabelle V zusammenfassend dargestellt. Es ergab sich bei der Gesamtauswertung ein signifikanter Unterschied sowohl bei der 1. als auch bei der nach 1 h gewonnenen Kultur zugunsten der Behandlung mit PVP-J-Lösung.

Nach Unterteilung in 3 Untergruppen, wie unter 3.1.2. geschildert, wurde keine Signifikanz gefunden, sodaß auf die tabellarische Darstellung verzichtet wird.

Das Ergebnis nach dem Rang - Vorzeichen - Test von P = 0,03 0,5 = aus den Werten der s o f o r t nach Desinfektion gewonnenen Kontaktkulturen (Vergleich D mit J) zeigt einen zugunsten von J signifikanten Unterschied an, ist aber möglicherweise stark verfälscht, da von den 50 Meßwertpaaren nur 14 eine Differenz ungleich o haben und folglich nur diese 14 Paare eine Bedeutung für den Test haben, während die restlichen 36 Paare nicht in die Rechnung einbezogen werden.

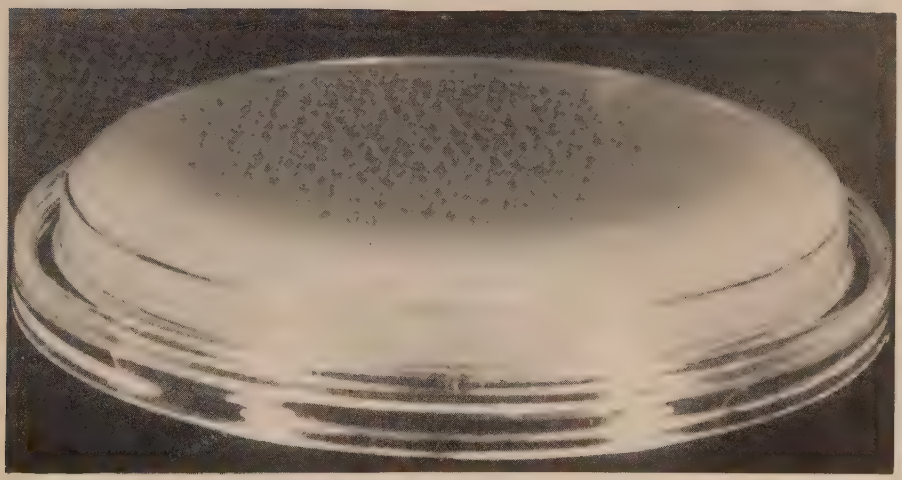
Das Ergebnis von P = 0,01 0,5 = aus den Werten der n a c h 1 h E i n w i r k u n g s z e i t gewonnenen Kontaktkulturen bedeutet, daß ein signifikanter Unterschied zwischen D' und J' besteht.

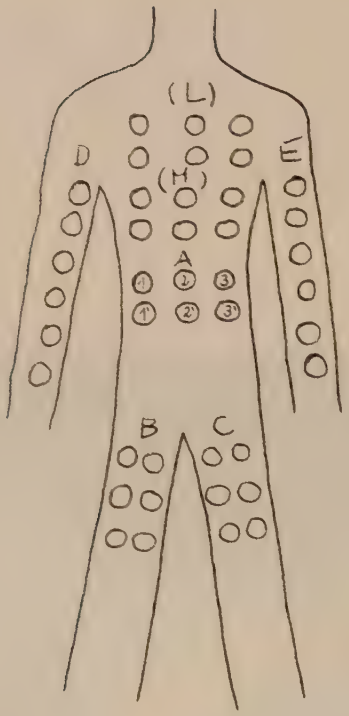
Offensichtlich sind nach Desinfektion mit PVP-J-Lösung weniger Keime zu finden als nach Behandlung mit Dibromol.

Da in diesem Fall von den 50 Meßwertpaaren 30 eine Differenz ungleich o aufwiesen, scheint das Ergebnis eindeutig zu sein, wenn auch immer noch 20 Paare für den Test bedeutungslos waren.

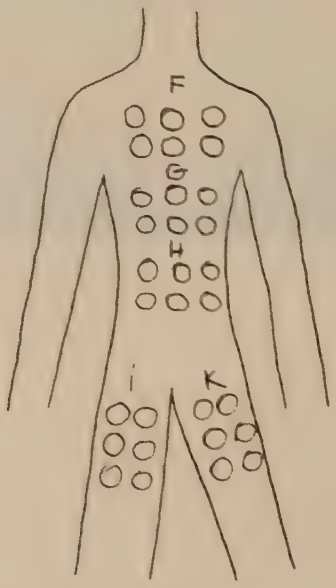
Abbildung III:

Rodac-Plate (Fotographie)





vorne



hinten

Abbildung IV

Tabelle V

Gruppe	n	$\bar{x}$	s	vergl.Gr.	sign.
D	54	0,59	1,87	D - D´	+
D´	54	3,40	8,58	J - J´	0
J	54	0,09	0,29	U - U´	0
J´	54	0,59	1,87	D - J	+
U	54	45,38	56,85	D´- J´	+
U´	54	61,85	90,08	U´- J	++
U´´	$(=\frac{U-U'}{2})$	53,62	65,53	U´- J´	++
				U´- D	++
				U´- D´	++

1. Abklatsch nach Behandlung mit

J: PVP-J-Lösung

D: Dibromol

U: unbehandelt

2. Abklatsch nach 1h

J' , D' , U' , U'': Mittelwert aus U+U'

0 : kein signifikanter Unterschied

+ : signifikanter Unterschied

++: stark signifikanter Unterschied

3.2.3. Ergänzende Versuche

3.2.3.1. Epikutantest

PVP-J-Lösung wurde bei der Testung in Form des Epikutantestes an 200 Patienten neben 5 Standardmitteln und verschiedenen Allergenen, einschließlich einer gebrauchsfertigen Jodtinktur mitgetestet.

Die Patienten waren aus Gründen irgendwelcher Empfindlichkeitsreaktionen zur Testung erschienen.

2 von den 200 getesteten Personen zeigten eine Empfindlichkeitsreaktion auf die gebrauchsfertige Kontroll-Jodlösung, keine Reaktion aber auf das PVP-J.

Diese Versuche wurden im Testlaboratorium der Universitätshautklinik Bonn unter der Leitung von Prof. Veltman durchgeführt.

3.2.3.2. Testung auf bakterizide Wirkung des Natriumthiosulfat

Durch die Arbeit von GROSS(40) veranlaßt, wurde die bakterizide Wirkung der für die festen Nährböden für den Abklatschversuch in Frage kommenden Enthemmungsmittel

Na-Thiosulfat	0,5 %
Serum	10 %
Histidin	0,1 %

auf den Testkeim Staphylococcus aureus, ausgehend von einer 10 %igen Na-Thiosulfat-Bouillon im Reihenverdünnungstest nach den "Richtlinien für die Prüfung chemischer Desinfektionsmittel" geprüft.

Die Ergebnisse sind aus Tabelle VI ersichtlich.

Nach der 2. Ablesung der Röhrchen auf Trübung nach 72 h wurden aus den Ansätzen Agarplatten beimpft.

Na-Thiosulfat wirkte sogar in der Verdünnung von 0,15 % bakterizid auf den Testkeim.

Tabelle VI

Geprüfte Enthemmungsmittel

Verdünnung	Na-Thios. Bouillon-Agar		Hist. B. - A.		Serum B. - A.	
10 % 1: 1	o	o	xx	+	x	+
5 % 1: 2	o	o	xx	+	x	+
2,5 % 1: 4	o	o	xx	+	x	+
1,2 % 1: 8	o	o	xx	+	x	+
0,6 % 1:16	o	o	xx	+	x	+
0,3 % 1:32	o	o	xx	+	x	+
0,15 % 1:64	o	o	xx	+	x	+
K_1	xx	+	xx	+	xx	+
K_2	o	o	o	o	o	o

x = Bouillon leicht getrübt

xx = Bouillon wie K_1 getrübt

\+ = Wachstum auf der Agarplatte

o = keine Trübung bzw. kein Wachstum

K_1 = Kontroll-Bouillon mit Keim, ohne Hemmstoff

K_2 = Kontroll-Bouillon ohne Keim, mit Hemmstoff

3.2.3.3. Bestimmung des Jodgehaltes in der PVP-J-Lösung

Die Analysen wurden von Dr. Mihm des Hygiene Institutes der Universität Bonn ausgeführt.

Er gelangte zu folgenden Ergebnissen:

a) Das wirksame Jod wurde durch Titration mit Thiosulfat bestimmt und beträgt 9,6 g/Liter Gebrauchslösung.

b) Das gesamte Jod konnte nach Reduktion zu Jodid und Fällung als AgJ mit 15,8 g/Liter bestimmt werden.

c) Aus PVP-J ist im Handversuch praktisch kein Jod mit Tetrachlorkohlenstoff zu extrahieren. Das spricht für eine komplexartige Bindung des Jodes an PVP.

d) Aus PVP-J ist Jod dialysierbar.

4. Diskussion

4.1. OP-Versuche

Die klinischen Patientenkollektive konnten aus praktischen Gründen nicht sehr groß werden, außerdem war mit der Möglichkeit zahlreicher sekundärer Einflüsse seitens der operierenden Ärzte und der Patienten selbst zu rechnen. Während von der Behandlung her die Gründlichkeit des Auftragens und die Einwirkungszeit bis zur ersten Probeentnahme variieren konnte, waren bei den Patientinnen die Ausgangsbedingungen infolge von Unterschieden in Pflegezustand der Haut, Hautaffektionen, Antibiotikabehandlung, Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus und im Alter nicht im Voraus einheitlich zu gestalten.

Einige Besonderheiten wiesen 6 Patientinnen der Gruppe J (Nr. 2 Diabetes, Nr. 3 u. 8 Hautproben aus Narbengewebe, Nr. 12 u. 16 Penicillinallergie, Nr. 17 Jodallergie) und 1 Patientin der Gruppe AD auf (Nr. 20 Ichthyosis). Ihre Hautproben ergaben jedoch keine deutlichen Keimzahlabweichungen gegenüber den der übrigen Patientinnen.

Besonders gravierend war die Tatsache, daß aus Sicherheitsgründen nach der klinikiblichen Methode vor der Applikation des Vergleichspräparates eine Alkoholwaschung des Operationsgebietes vorgenommen wurde, wodurch günstigere Bedingungen für das Dibromol geschaffen wurden. Diese Alkoholvorbehandlung sollte bei der Anwendung der PVP-J-Lösung entfallen.

Die 2. Hautprobe lieferte bei beiden Desinfektionsarten höhere Keimzahlen als die 1. Hautprobe. Die Ursache hierfür kann einmal in der nachlassenden Wirkung des Desinfektionsmittels während der Operationsdauer liegen. Außerdem können sich die nach der Desinfektion verbliebenen Keime in dem günstigen Nährboden Blut gut vermehren, das sich besonders bei Anwendung der Sellotape-Folie an den Wundrändern zwischen Haut und Folie infolge Faltenbildung in unterschiedlichem Ausmaß angesammelt hatte.

Die relativ hohen Zahlen nach der Desinfektion mit der PVP-J-Lösung sind nicht erklärbar, da die gewählte Methode neu ist und sich daher in der Literatur keine Vergleichszahlen bieten.

Da der Alkohol gut in die Haut eindringt, bietet sich der Schluß an, daß durch die Alkohol-Dibromol-Desinfektion eine bessere Abtötungswirkung in der Tiefe bewirkt wird. Dieser Schluß kann jedoch wegen der Neuheit der Methode und des relativ kleinen Patientenkollektivs nicht ohne Weiteres gezogen werden.

4.2. Kontaktkulturen

In den ergänzenden Laboruntersuchungen wurde ausschließlich die oberflächliche Hautschicht mikrobiologisch untersucht, nicht aber die Tiefenwirkung erfaßt, welche nur mit den entnommenen Hautstücken zu beurteilen war. Die Methode bietet den Vorteil, daß die oben genannten (4.1.) unkontrollierten

Faktoren, wie zum Beispiel die Alkoholvorbehandlung ausgeschlossen werden konnten und daß ein Vergleichswert für unbehandelte Haut gewonnen werden konnte.

Die Aussage ist zwar infolge Nichterfassung der Tiefenwirkung eingeschränkt, aber die Resultate sind von der Anzahl und Methode her besser fundiert.

Der Vergleich mit den Keimzahlen der normalen Haut verdeutlicht, daß beide Präparate eine sehr starke Reduktion auf der Oberfläche hervorrufen, woraus der Schluß folgt, daß die Überlegenheit des einen Präparates, hier der PVP-J-Lösung, nicht die Untauglichkeit des anderen bedeutet.

4.3. Allergisierung

Die gynäkologischen Patientinnen wurden hinsichtlich allergischer Reaktionen besonders beobachtet. Es konnte dabei, wie auch bei den Tests der dermatologischen Klinik keine allergische Erscheinung festgestellt werden, obwohl sich 3 Patientinnen mit nachgewiesener Jodallergie unter den Probanden befanden (1 Pat. der Frauenklinik, 2 Pat. der Hautklinik).

Eine Erklärung dieser Eigenschaft des PVP-J findet sich nicht in der Literatur. Vermutungen gehen dahin, daß auf Grund der besonderen Verbindung des Jodes mit PVP kein freies Jod im Körper auftritt, das eine Allergisierung bewirken könnte.

Das Ausbleiben von Reaktionen nach PVP-J-Applikation bei bestehender Jodallergie ist bereits von SHELANSKI und SHELANSKI (81) und danach von zahlreichen Autoren beschrieben worden. Gegenteilige Ergebnisse sind nicht bekannt.

4.4. Anwendungsbereiche für PVP-J

Beim Einsatz der PVP-J-Lösung zur Hautdesinfektion der Operationsfläche wurden vom Operationsteam einige Abweichungen von den gewohnten Präparaten als unvorteilhaft empfunden. Der "Kunststoffgeruch", beruhend auf den Gehalt an PVP, wurde als unangenehm bezeichnet, wie auch die Klebrigkeit, die beim Abwischen der Lösung vor Anlegen des Hautschnittes Bedeutung gewann insofern, daß der Zellstofftupfer Fasern hinterließ. Es mußte stattdessen ein Gaze-Tupfer eingesetzt werden.

Die Kritik belief sich weiterhin auf die mangelnde Oberflächenbenetzung, die sich jedoch nach großzügiger Anwendung der Lösung stark verbesserte.

Außerdem verfärbten sich die Handschuhe blau, wenn die Hand bei den Desinfektionsmaßnahmen mit der Lösung in Berührung kam. Diese Erscheinung beruht auf der Jod-Stärke-Reaktion, da die Handschuhe mit Stärke behandelt werden. Nach der Desinfektion werden die Handschuhe gewechselt, sodaß diese Kritik am wenigsten von Belang ist.

Von seiten der Schwestern wurde der größere Arbeitsaufwand bei der Reinigung der Gummilaken und Metallstellen (Operationstisch) bemängelt, die mit PVP-J-Lösung in Kontakt gekommen waren.

Im Gegensatz dazu ließ sich die PVP-J-Lösung von der Patientenhaut und von Leintüchern bedeutend leichter entfernen, als das bei dem Vergleichspräparat der Fall war.

In der Literatur wird keine dieser Eigenschaften erwähnt, die auch den Anwendungsbereich nicht einschränken.

Das PVP-J bietet gegenüber alkoholischen Desinfektionsmitteln den Vorteil, daß es nicht flüchtig ist, weswegen eine längere Einwirkungszeit erreicht werden kann (85). Es besitzt einen größeren Wirkungsspektrum,wie aus der Literatur hervorgeht und außerdem sind Sporen in der Gebrauchslösung nicht vorhanden.

Dazu kommt die bessere Verträglichkeit auf Schleimhäuten und Wunden, sowie das Ausbleiben von Reaktionen bei Jodallergikern.

Auf Grund der Ergebnisse erscheint die Aussage berechtigt, daß mit dem getesteten wäßrigen Jodpräparat ein gutes Mittel zur Hautdesinfektion vorliegt, welches in seiner antibakteriellen Wirkung den bisher verwendeten Präparaten vergleichbar ist.

Der Anwendungsbereich des PVP-J liegt vor allem dort, wo alkoholische Desinfektionsmittel wegen ihrer Reizwirkung nicht eingesetzt werden können, wie zur Desinfektion von Schleimhäuten, Wunden und Verbrennungen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die klinische und hygienisch-bakteriologische Prüfung eines Jodophors zur präoperativen Hautdesinfektion berichtet.

Das Präparat lag in gebrauchsfertiger Zubereitung als 10 %ige, wässrige Lösung von Polyvinyl-Pyrrolidon-Jod mit einem Gehalt von 1 % verfügbarem Jod vor. Zum Vergleich wurde eine handelsgängige alkoholische Bromphenollösung verwendet.

Die bakteriologischen Ergebnisse zeigten nach statistischer Auswertung eine gute, dem Referenzpräparat gleichwertige bakterizide Wirkung.

Überempfindlichkeitsreaktionen traten auch bei Patientinnen mit nachgewiesener Jodallergie nicht auf.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDEN, E. R., CAPOROSSI, P. V., LATHAM, G. C., SCHERZ, R. G.:
Effect of Pränatal Povidone-Iodine Perineal Antisepsis on Serum Protein-Bound Iodine.
Obstet. Gynäcol., 35: 253 - 254, (1970)

2. ANONYM: Richtlinien für die Prüfung chemischer Desinfektionsmittel
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, (1972)

3. AYLIFE, G. A. J., LOWBURY, E. J. L.:
Sources of Gas Gangren in Hospital.
Br. Med. J., 2: 333 - 337, (1969)

4. BENNHOLD, H., SCHUBERT, R.:
Versuche mit Polyvinylpyrrolidon.
Gesamte exp. Med., 113: 722 - 736, (1943)

5. BERNARD, I.: Utilisation de Betadine solution en Gynecologie
Bordeaux Médical, 3: 367 - 372, (1973)

6. BIRCHER, J., REBER, H.:
Zur chirurgischen Händedesinfektion.
Helv. chir. Acta, 29: 160 - 164, (1962)

7. BOGASH, R. C.: Polyvinylpyrrolidon Iodine a Three Year Observation of a New Topical Germicide. Bull. Am. Soc. Hosp. Pharm., 13: 226 - 229, (1956)

8. CANTOR, A., SHELANSKI, H. A.:
A Capacity Test for Germicidal Action. Soap Sanit. Chemicals, 27: 133 - 135,(1951)

9. CAROLL, B., KEOSIAN, J., STEINMANN, J. D.:
The Mode of Action of Iodine on Infectious Agents.
J. Newark Beth.-Isr. Hosp., 6: 129 - 140, (1955)

10. CAVALLI-SFORZA, L.:
Grundbegriffe der Biometrie.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1964.

11. CHASE, R. C., ELLISON, P. P.:
Iodophors and Skin Asepsis.
Ann. Ophthalmol, 12: 312 - 317,(1970)

12. CLOSE, A. S., STENGEL, B. F., LOVE, H. H., KOCH, M. L., SMITH, M. B.: Preoperative Skin Preparation with PVP-J. Am. J. Surg., 108: 398 - 401, (1964)

13. COPELAND, C. E.: The Use of Topical Povidone-Iodine in The Treatment of 30 Burn Patients. In: Therapeutic Advances and New Clinical Implications. The Purdue Frederick Company, USA, 1972.

14. CROWDER, V. H., WELSH, J. S., BORNSIDE, G. H., COHN, I.: Bacteriological Comparison of Hexachlorophene and Polyvinylpyrrolidone-Iodine Surgical Srcub Soaps. Am. Surg., 33: 906 - 911, (1967)

15. DAUMET, P., TERNIERE, P.: Désinfection cutanée du champ opératoire par la polyvidone iodée. L'Hopital/Information thérapeutique, 4: 129 - 130, (1973)

16. DAVAINE, C.: Dictionaire Encyclopedie des Sciences Med. Paris, 1873.

17. DAVIES, J.: Selections in Pathology and Surgery. London, Longman, Orme, Brown, Green and Longmans, Part. II, 1839.

18. DAVIS, P. J.: Factors affecting the Determination of the Serum Protein Bound Iodine.
Am. J. Med., 40: 918 - 920, (1966)

19. DINEEN, P.: An Evaluation of the Duration of the Surgical Srub.
Surg. Gynecol. Obstet., 129: 1181 - 1184, (1969)

20. DREES, O.: Gutachtliche Stellungnahme,
Univ. Hamburg, 1972.

21. DREWETT, S. E., TUKE, W., PAYNE, D. J. H., VERDON, P. E.: Skin Distribution of Clostridium Welchii: Use of Jodophor as Sporicidal Agent.
Lancet, 5: 1172 - 1173, (1972)

22. EMMONS, C. W.: Fungicidal Action of Some Common Desinfectants on Two Dermatophytes.
Arch. Derm. Syph., 28: 15, (1933)

23. FITZGIBBON, H.: Pre-Operative Preparation for Vasectomy.
J. Sex. Res., 8: 332 - 334, (1972)

24. FLAMM, H.: Gutachtliche Stellungnahme.
Univ. Wien, 1973.

25. GARNES, A. L., DAVIDSON, E., TAYLOR, E. E., FELIX, A. J., SHIDLOVSKY, B. A., PRIGOT, A.:
Clinical Evaluation of Povidone-Iodine Aerosol Spray in Surgical Practice.
Am. J. Surg., 97: 49 - 53, (1959)

26. GEORGIADE, N. G., EIRING, A., GEORGIADE, R., RICHARD, F., PICKRELL, K.: The Effects of Various Skin Sterilization Technics on the Viability of Skin
Plast. Reconstr. Surg., 21: 479 - 483, (1958)

27. GEORGIADE, N. G., HARRIS, W. A.:
Open and Closed Treatment of Burns with Povidone-Iodine.
In: Therapeutic Advances and New Clinical Implications.
The Purdue Frederick Company, USA, 1972.

28. GEORGIADE, N. G., MATTON, G. E., KESSEL, F. v.:
Facial Burns.
Plast. Reconstr. Surg., 29: 648 - 657, (1962)

29. GERMAN, A.: Etude de l'activite bactericide de la PVP Jodee. (P. V. P. J.)
Agressologie, 14: 39 - 47, (1973)

30. GERSHENFELD, L.: A Bibliography.
J. Am. Pharm. Assoc., 9: 35, (1947)

31. GERSHENFELD, L., WITLIN, B.:
Iodine as an Antiseptic.
N. Y. Acad. Sci., 53: 172 - 182, (1952)

32. GERSHENFELD, L.: Iodine as Virucidal Agent.
J. Am. Pharm. Assoc., 44: 177 - 182,
(1955)

33. GERSHENFELD, L.: Povidone-Iodine as a Topical Antiseptic.
Am. J. Surg., 94: 938 - 939, (1957)

34. GERSHENFELD, L.: Iodine-Antiseptics, Disinfectants,
Fungicides and Chemical and Physical
Sterilisation.
Lea & Febiger, Philadelphia, 1957.

35. GERSHENFELD, L.: Povidone-Iodine as a Sporicide.
J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., 134:
78 - 81, (1962)

36. GERSHENFELD, L.: Povidone-Iodine as a Vaginal Mikrobicide.
J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., 134:
278 - 291, (1962)

37. GERSHENFELD, L.: Povidone-Iodine as a Trichomonacide. J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., 134: 324 - 331, (1962)

38. GOODMAN, L., GILMAN, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. The Macmillan Company, London & Toronto, 1971.

39. GREENBERG, L.: Comparative Laboratory Evaluation of Antiseborrhoic Dermatitis Preparations. J. Pharm. Sci., 50: 480, (1961)

40. GROSS, A., COFONE, L., HUFF, M. B.: Iodine Inactivating Agent in Surgical Scrub Testing. Arch. Surg., 106: 175 - 178, (1973)

41. HALE, L. M.: Povidone-Iodine in Ophthalmic Surgery. J. Ophth. Surg., 1: 10 - 13, (1970)

42. HIGGINS, H. P., HAWKS, G. H., O'SULLIVAN, M., SHAW, M.: The Effect of Povidone-Iodine (Betadine) on Serum Protein-Bound Iodine, when Used as a Surgical Preparation on Intact Skin. Can. Med. Assoc. J., 90: 1238 - 1300, (1964)

43. JORESS, S. M.: A Study of Disinfection of the Skin: A Comparison of Povidone-Iodine with other Agents Used for Surgical Scrubs. Am. Surg., 155: 296 - 304, (1962)

44. KANZ, E., KANZ, C.: Zur Prüfung und Beurteilung "desinfizierender Seifen". Gesundheitswesen und Desinfektion 10: 145 - 158, (1969)

45. KEARNS, J. E.: The Effect of New Iodophors on Protein Bound Iodine and Butanol Extractable Iodine in Humans. Am. J. Surg., 109: 457, (1965)

46. KIFFNEY, G. T., HATTAWAY, A. C.: Povidone-Iodine as an Ophthalmic Antiseptic. Surg. Forum, 17: 434 - 436, (1966)

47. KING, I. R., DIDDLE, A. W.: Protein-Bound Iodine and T_4-Tests after Vaginal Applikation of Povidone-Iodine. Am. J. Obstet. Gynecol., 108: 1175 - 1177, (1970)

48. KING, T. C., PRICE, P. B.:
An Evaluation of Jodophors as Skin Antiseptics.
Surg. Gynecol. Obstet., 116: 361, (1963)

49. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972.

50. LAMMERS, T.: Gutachtliche Stellungnahme.
Institut für Hygiene, Dortmund, 1971 und 72.

51. LAMMERS, T.: Wirkstoff-Basis und Desinfektionserfolg.
Zbl. Bakt. Hyg., 156: 138 - 144, (1972)

52. LAW, E. J., MACMILLAN, B. G.:
Topical Treatment of Small Burn Wounds with Povidone-Iodine (Betadine Ointment)
In: Therapeutic Advances and New Clinical Implications.
The Purdue Frederick Company, USA, 1972.

53. LA WALL, C. H., HARRISSON, R.:
Gutachtliche Stellungnahme.
Philadelphia, 1957 und 1958

54. LAWRENCE, C. A., BLOCK, S. S.:
Desinfection, Sterilisation, Preservation.
USA, 1968

55. LOVELL, D. L.: Symposion on Aseptic Surgical Technic and its Application to Thoracic Surgery: Preoperativ Skin Preparation with Reference to Surface Bacteria Contaminants and Resident Flora.
Surg. Clin. North Am., 26: 1053 - 1059, (1946)

56. LOWBURY, E. J. L., LILLY, H. A., BULL, J. P.:
Methods for Disinfection of Hands and Operation Sites.
Br. Med. J., 2: 531 - 536, (1964)

57. MAIBACH, H. J., HILDICK-SMITH, G.:
Skin Bakteria and their Role in Infektion.
Mc Graw-Hill Book Company, New York, (1965)

58. MANNIX, H., DINEEN, P.:
"Germicides" for Skin Preparation Before Surgery. A Critical Evaluation.
Arch. Surg., 83: 752, (1961)

59. MARPLES, M. J.: Life on the Human Skin.
Sci. Am., 220: 108 - 115, (1969)

60. MCCULLOCH, E. C.:
Disinfection and Sterilisation.
Lea & Febiger, Philadelphia, 1946.

61. MOUZAS, G. L.: The Use of Povidone-Iodine Aerosol in Patiets Immobilized in Plaster of Paris.
Brit. J. Clinic. Pract., 27: 216 - 218, (1973)

62. MULLICK, F. G.: Registry Tissue Reaction Drugs. Hexachlorophen Toxicity.
Pediatrics, 51: 395 - 399, (1973)

63. MÜNTENER, M., SCHWARZ, H., REBER, H.:
Zur chirurgischen Händedesinfektion mit einem Jodophor (Betadine).
Schweiz. med. Wochenschr., 102: 699 - 706, (1972)

64. NOBLE, W. C.: Skin Carriage of the Micrococcaceae.
J. Clin. Pathol., 22: 249 - 253, (1969)

65. OPITZ, B., SCHAU, H. P., GÖRING, H. D.:
Über die Verimpfung von Hautkeimen bei Injektionen.
Z. gesamte Hyg., 18: 648 - 652, (1972)

66. OSTER, G., IMMERGUT, E. H.:
Ultraviolett Absorptionspectrum of PVP-J.
J. Am. Chem. Soc., 76: 1393 (1954)

67. PLOTKIN, S. A.: The Effect of Povidone-Iodine on several Viruses.
In: Therapeutic Advances and New Clinical Implications.
The Purdue Frederick Company, USA, 1972.

68. PRICE, P. B.: Fallacy of a Current Surgical Fad; Three Minute Preoperative Scrub with Hexychlorophen Soap.
Am. Surg., 134: 476, (1951)

69. QUAGLIANA, J. M.:
Effect of Topical Povidone-Iodine (Betadine) on Serum Protein Bound Iodine.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 23: 395, (1963)

70. RABINOWITZ, M. S.:
Clinical Evaluation of Povidone-Iodine as a Skin Antiseptic in Orthopedic Surgery.
J. New Drugs, 1: 39, (1961)

71. RATZAN, J. J.: Monilial and Trichomonal Vaginitis. Topical Treatment with Povidone-Iodine Preparations.
Calif. Med., 110: 24 - 27, (1969)

72. REPLOH, H., OTTE, H. J.:
Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.

73. RÖMPP, H.: Chemie Lexikon.
Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart, 1966.

74. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag, Stuttgart, 1971.

75. SAGGERS, B. A., STEWART, G. T.:
Polyvinylpyrrolidon-Iodine:
An Assesment of Antibacterial Aktivity.
J. Hyg., 62: 508 - 518, (1962)

76. SALLE, A. J., MC OMIE, W. A., SCHECHMEISTER, I. L.:
A New Method for the Evaluation of Germicidal Substances.
J. Bacteriol., 34: 267, (1937)

77. SALLE, A. J., MC OMIE, W. A., SCHECHMEISTER, I. L., FORD, D. C.: An Improved Method for the Evaluation of Germicidal Substances.
Proc. Soc. Exp. Bol. Med., 37: 694 (1938)

78. SCHAMBERG, J. F., BROWN, H., HARKINS, W. J.:
The Chemotherapy.
Arch. Derm. Syph., 24: 1033, (1931)

79. SCHLIPKÖTER, H. W.:
Gutachtliche Stellungnahme.
Institut für Hygiene, Düsseldorf,
1971 und 72.

80. SCHUBERT, R.: Difussionsversuche mit Polyvinylpyrrolidon
Ärztl. Forsch., 3: 425 - 428, (1949)

81. SHELANSKI, H. A., SHELANSKI, M. V.:
PVP-Iodine:
History, Toxycity and Therapeutic Uses.
J. Intern. Coll. Surgens, 25: 727 - 734, (1956)

82. SHELANSKI, M. V.: Gutachtliche Stellungnahme.
Indiana Toxycology Laboratories,
Philadelphia, 1955.

83. SHELANSKI, M. V.: Gutachtliche Stellungnahme.
Indiana Biology Research Laboratories,
Philadelphia, 1960 und 64

84. SHOOK, D. M.: A Clinical Study of a PVP-J Regimen
for Resistant Vaginitis.
Curr. Ther. Res., 5: 256 - 263, (1963)

85. SIGGIA, S.: The Chemistry of Polyvinylpyrrolidon-
Iodine.
J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., 3:
201 - 204, (1957)

86. Sykes, G.: The Sporicidal Properties of Chemical
Disinfectants.
J. Appl. Bacteriol., 33: 147 - 156,
(1970)

87. VANDER WYK, R. W.:
The in Vitro Microbicidal Activity of Povidone-Iodine (Betadine Surgical Scrub) on Hospital Isolated Organisms.
In: Therapeutic Advances and New Clinical Implications.
The Purdue Frederick Company, USA, 1972

88. WYNN-WILLIAMS, D., MONBALLIU, G.:
The Effect of Povidone-Iodime in the Treatment of Burns and Traumatic Losses of Skin.
Br. J. Plast. Surg., 18: 146 - 150, (1965)

89. ZINTEL, H. A.: Asepsis and Antisepsis.
Surg. Clin. North Am., 36: 257, (1956)

90. ZINTEL, H. A., KNOX, W. G.:
A Comparative Environmental Investigation of Surgeons' Skin Germicides.
Am. Surg., 165: 303, (1967).

Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Botzenhart möchte ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Dissertation und die jederzeit freundlichste Unterstützung herzlich danken.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. J. Schneider und seinen Mitarbeitern für die tatkräftige Unterstützung der Untersuchungen im Operationssaal,

Herrn Prof. Dr. med. G. Veltmann für die bereitwillige Durchführung der poliklinischen dermatologischen Untersuchungen und die Überlassung der Ergebnisse,

Herrn Dipl.-Math. M. Baur für die Beratung bei der Wahl und die Ausführung der statistischen Berechnung,

sowie
Herrn Dr. Ing. U. Mihm für die chemischen Analysen.

Lebenslauf

Am 13. März 1948 wurde ich, Edit Schanbacher, als Tochter des Konstrukteurs Franz Spengler und seiner Ehefrau Anna, geb. Vörös, in Törökbalint, Ungarn, geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Törökbalint und in Niedernhall, Baden-Württemberg, das Gymnasium in Künzelsau.
Die Reifeprüfung bestand ich am 12. Juni 1968 am Gymnasium Künzelsau.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1968/69 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i. Br. Dort bestand ich am 30. IX. 1969 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 24. IX. 1971 die Ärztliche Vorprüfung.

Im Sommersemester 1972 setzte ich das Studium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn, im Wintersemester 1972/73 an der Universität Wien fort. Zum Sommersemester 1973 kehrte ich nach Bonn zurück, wo ich am 29. I. 1975 das medizinische Staatsexamen bestand.